

**Prosjektoppgave**  
**Det medisinske embetsstudium**  
**Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo**

---

**Har glukokortikoider gunstig effekt i behandlingen av  
sen/fibroproliferativ fase av ARDS?**



---

**Kjartan Koi**

*kjartan.koi@studmed.uio.no*

Veileder

**Ole Henning Skjønberg**

*o.h.skjonsberg@medisin.uio.no*

---

## INNHALDSFORTEGNELSE

<b>Abstract</b>	<b>03</b>
<b>1. Innledning</b>	<b>04</b>
<b>1.1 Bakgrunn</b>	<b>04</b>
<b>1.1.1 Litt historikk</b>	<b>04</b>
<b>1.1.2 Årsaker</b>	<b>04</b>
<b>1.1.3 Epidemiologi</b>	<b>05</b>
<b>1.2 Klinikk</b>	<b>05</b>
<b>1.3 Patogenese</b>	<b>07</b>
<b>1.4 Glukokortikoiders virkningsmåter</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Behandling av ARDS</b>	<b>11</b>
<b>1.6 Avgrensning av oppgaven</b>	<b>12</b>
<b>2. Metoder</b>	<b>13</b>
<b>3. Resultater</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Positiv effekt på dødelighet</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Ingen effekt på dødelighet</b>	<b>16</b>
<b>4. Konklusjon og diskusjon</b>	<b>18</b>
<b>5. Referanser</b>	<b>20</b>

## **ABSTRACT**

### **Title**

Does use of glucocorticoids have a beneficial effect in treatment of the late/fibroproliferative phase of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)?

### **Background**

ARDS is a condition presenting with tachypnea, hypoxia and respiratory failure due to direct or indirect injury of the lung. The injury causes an inflammatory response which, for those who survive, may lead to severe lung fibrosis. In Norway there are about 600 cases of ARDS each year, and the mortality rate is over 40%. The objective of this project was to examine the effect of glucocorticoids in the treatment of patients with late phase/fibroproliferative ARDS with regard to mortality.

### **Methods**

This project is based on scientific studies obtained through the international medical search engine PubMed by using MeSH-terms as search words. Searches have also been performed in The Cochrane Library to get meta-analyses.

### **Results**

Despite varying results in the medical literature, there are no current evidences supporting the use of glucocorticoids in the treatment of late/fibroproliferative phase of ARDS. In fact, onset of therapy with glucocorticoids later than 14 day from diagnosis, is associated with an increased mortality. However, glucocorticoids seem to improve Lung Injury Score (LIS) and Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) score. One of the interesting topics, which has not been studied, is whether there are any beneficial long term effects of glucocorticoids in those who survive ARDS. To conclude on this aspect of ARDS, further studies are needed.

## 1. Innledning

### 1.1 Bakgrunn

#### 1.1.1 Litt historikk

Akutt respiratorisk distress syndrom (ARDS) er en samlebetegnelse på et heterogent sykdomsbilde, der akutt tachypnea, hypoksi og ventilasjonssvikt er kjennetegnene. Begrepet ble først benyttet i 1968 av Ashbaugh og medarbeideres publisering i Lancet [1]. De beskrev da en patofysiologisk respons i lungevevet på bakgrunn av *direkte* eller *indirekte* lungeskade som gir akutt affeksjon av lungevevet og alveolemembranen. Tilstanden ble nok likevel første gang beskrevet så tidlig som i 1821 av Laennec, som i sin avhandling "A Treatise in Diseases of the Chest" [2]. Her beskrives en tilstand med "idiopathic anasarca of the lungs", som oversatt til norsk nok ville bli kalt "idiopatisk lungeødem". Laennec omtaler sykdomstilstanden som lungeødem med fravær av hjertesvikt, og kan nok være en beskrivelse av det vi i dag kjenner som ARDS.

En fastsatt definisjon fikk vi derimot ikke før i 1994, da The American European consensus conference on ARDS definerte ARDS som følge av et behovet for en samlet forståelse av sykdommen i forskningssammenheng [5]. De introduserte da også uttrykket Acute Lung Injury (ALI), som en mildere variant av sykdommen.

#### 1.1.2 Årsaker

Ashbaugh et al. delte årsakene til ARDS inn i *direkte* og *indirekte* årsaker til lungeskade. *Direkte* skadeårsaker er aspirasjon av surt mageinnhold, nærdrukning, inhalasjon av røyk eller giftig gass og traumatiske lungeskader/kontusjoner. Resultater av andre patologiske prosesser i menneskekroppen som utløser en kaskadeeffekt på immunforsvaret, som igjen gir skade på lungevevet, faller innunder *indirekte* skadeårsaker. Eksempler på dette er sepsis, som er en av de hyppigste årsakene, store traumer (f. eks. større trafikkskader), større brannskader, anafylaktisk sjokk og disseminert intervaskulær koagulasjon (DIC) [3].

### **1.1.3 Epidemiologi**

I følge studier gjennomført i flere nordiske land er insidensen for ARDS 13,7 per 100 000 innbyggere per år [4]. Overført til norske forhold tilsvarer dette over 600 tilfeller av ARDS årlig. Med en dødelighet på 41,2 % (90-dagers mortalitetsrate) [4] utgjør dette derfor over 250 dødsfall/år. Det er derfor klart at det å redusere mortaliteten ved ARDS vil føre til et betydelig antall sparte menneskeliv. Likevel har mortalitetsraten for ARDS falt vesentlig de siste tiår. Man skal ikke mer enn 20 år tilbake i tid før mortalitetsraten var mellom 50-70% [2]. Denne utviklingen har en klar sammenheng med generelt forbedret intensivbehandling, økt kunnskap om ARDS blant leger og mer utviklede ventilatorer.

### **1.2 Klinikk**

Klinikken initialt ved ARDS er avhengig av utløsende årsak, enten det er en direkte eller indirekte skademekanisme. Likevel debuterer ofte pasientene med akutt oppstått tachypnea (økt respirasjonsfrekvens) og tachycardia (økt hjerterefrekvens), ofte så tidlig som 12-24 timer etter hendelsen. Ende-ekspiratoriske knatrelyder kan også høres diffust spredt over alle lungeflater. Diagnostiske kriterier for ARDS ble på "The American-European Consensus Conference on ARDS"-konferansen i 1994 [5] vedtatt å skulle være:

- 1) Akutt oppstått dyspné.
- 2) Nedsatt arterielt oksygentrykk (hypoksemi).  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2\text{-ratio} \leq 200 \text{ mmHg (26,6 kPa)}$ .
- 3) Utvikling av bilaterale lungeinfiltrater på røntgen thorax (se bilde neste side).
- 4) Klinisk fravær av økt trykk i venstre atrium (grunnet venstre-sidig hjertesvikt). Hvis målt ved kateterisering, skal trykket være  $\leq 18 \text{ mmHg (2,4 kPa)}$ .



Figur. 1

Rtg-thorax etter 72 timer med ARDS. Man ser at høyre lunge har utbredte, diffuse fortetninger svarende til infiltrasjon og effusjoner. I venstre lunge sees de samme diffuse forandringene, men med utsparing apikalt [6].

$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratio er forholdet mellom partialtrykket for oksygen i arterielt blod og fraksjonen av oksygen i inspirert gass.  $\text{PaO}_2$  måles i mmHg eller kPa, mens  $\text{FIO}_2$  angies som en desimal, 0.21 ved atmosfærisk luft, 1.0 ved 100 %  $\text{O}_2$ .

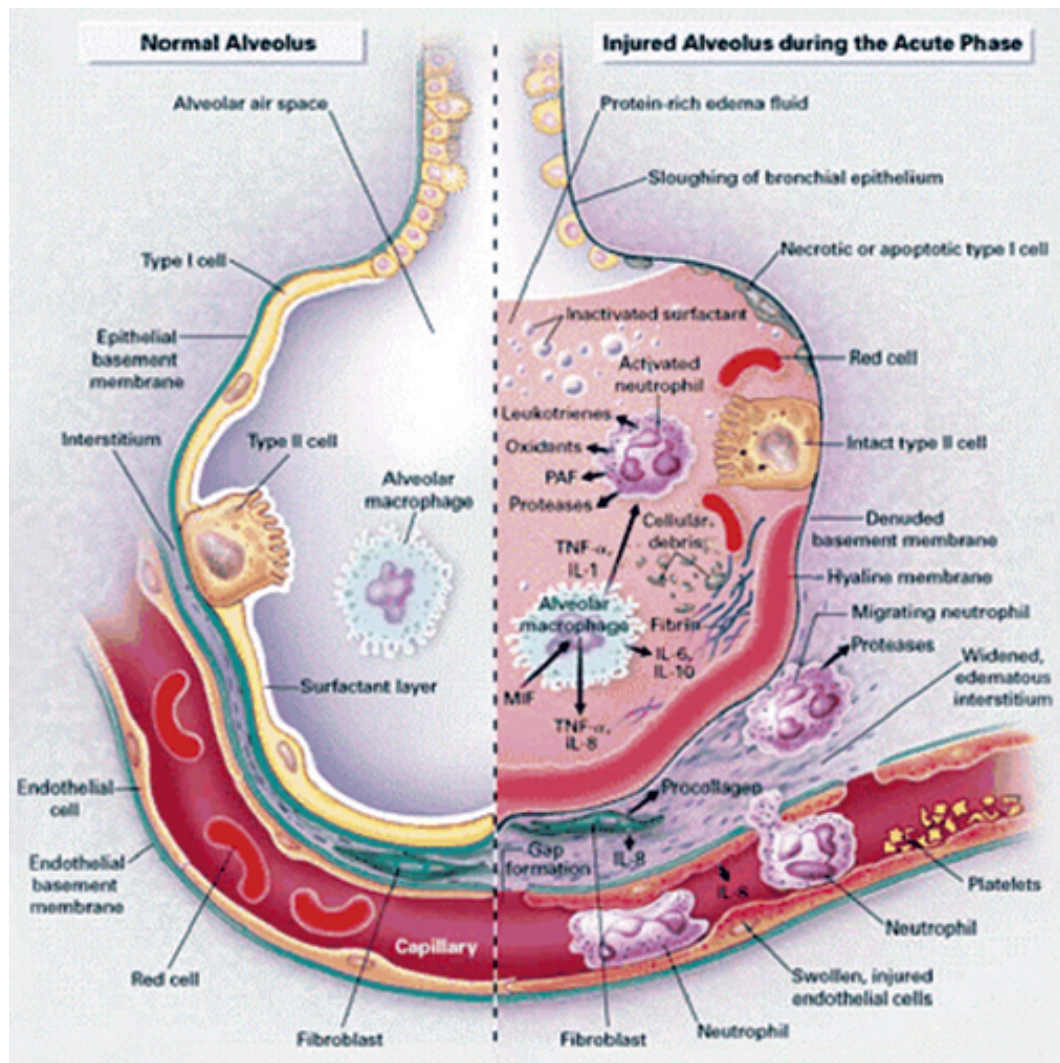
Som nevnt tidligere definerte ”The American-European Consensus Conference on ARDS”-konferansen også ALI [5]. ALI er en mildere form av ARDS, og har samme definisjon som ARDS, med unntak av  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratioen. Ved ALI har man ifølge definisjonen et forhold mellom partialtrykk for oksygen i arterielt blod og fraksjonen av oksygen i inspirert gass som ligger mellom 201 og 300 mmHg (26,7 – 40,0 kPa).

### 1.3 Patogenese

Under normale forhold skjer gassdiffusjonen mellom lunge og blod gjennom en tynn alveolekapillærmembran. Membranen består av type I pneumocytter på lungesiden og endotelceller på blodsiden med en felles basalmembran. Det er i dette anatomiske området ARDS utvikles og fører til insuffisiens i gass-diffusjonen. I alveolene finnes også type II pneumocytter som produserer surfaktant, et apolipoprotein som nedsetter overflatespenningen i alveolene. Surfaktant er essensielt for å forhindre atelektaser og respirasjonssvikt.

Sykdomsutviklingen ved ARDS kan inndeles i to stadier: en eksudativ fase, og en fibroproliferativ fase. Ved *den eksudative fasen* fører skaden på lungevevet til utvikling av ødem i interstitiet og i alveolene grunnet skade på type I pneumocytterne. Denne prosessen starter oftest ca. 24 timer etter at lungene ble utsatt for skaden, men kan komme enda tidligere i noen tilfeller, og kan vare i opptil 3 dager. Prosessen starter ved at alveolære makrofager aktiveres grunnet den aktuelle skaden, og skiller ut cytokiner. Blant annet Interleukin (IL)-8, IL-1, IL-6 og Tumor Nekrose Faktor (TNF)- $\alpha$ , som igjen virker kjemotaksisk og aktiverende på neutrofile granulocytter. De neutrofile granulocytterne skiller ut en rekke produkter: oksygenradikaler, proteaser og plate-aktiverende faktor som fører til ytterligere vevsdestruksjon og opprettholder sykdomsutviklingen [7].

Ødemet som denne inflammatoriske prosessen skaper, blir i starten drenert av lungenes lymfesystem. Etter hvert overskrides lymfesystemets kapasitet, og væske akkumuleres rundt de terminale bronkiolene og alveolene. Dette fører til at alveolene fylles med ødematøs væske (også kalt ”alveolar flooding”), og resultatet blir nedsatt diffusjonskapasitet for gasser. Det dannes også hyaline membraner som bekler alveolene, samt at basalmembranen mellom alveole og lungekapillær fortykkes av interstitielt ødem, som ytterligere forverrer situasjonen, se figur 2.

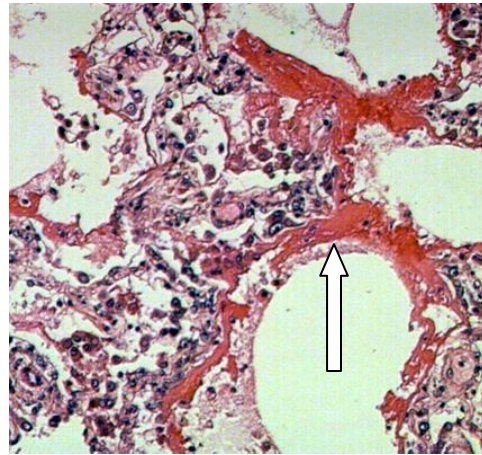


Figur. 2

På venstre side ser man en normal, frisk alveole. Høyre halvdel viser sykdomsprosessen ved ARDS. Alveolen er så å si fylt opp med ødem (jæmfør "alveolar flooding"). De alveolære makrofagene skiller ut cytokiner ( bla. IL-8, IL-1, IL-6, TNF-α), som virker kjemotaksisk på nøytrofile graunlocytter, som igjen skiller ut vevsdestruerende produkter (proteaser, plate-aktiverende faktor (PAF) og oksygenradikaler). Man ser også hvordan hyaline membraner bekler innsiden av alveolen, og at det er mye ødematøs væske i interstitiet. Alt dette fører sammen til at gassdiffusjonen blir svært begrenset [8].

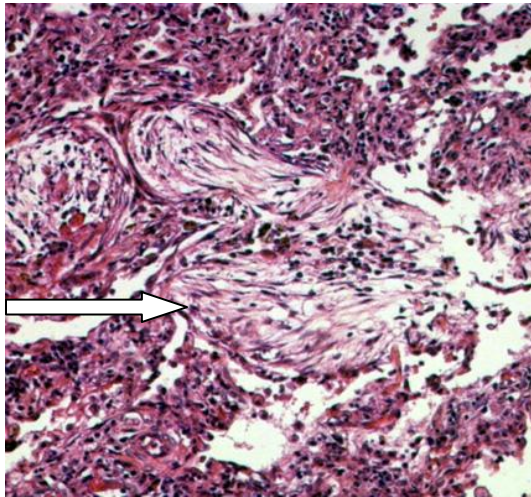


Fig. 3  
Acidofile, relativt acellulære,  
hyaline membraner bekler  
mange av alveolene (se pil). [9]

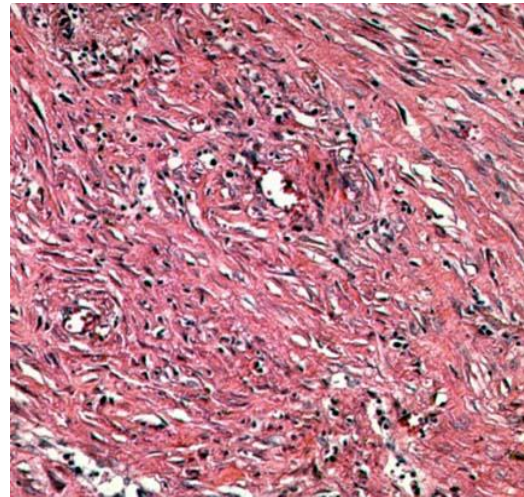


Grunnet skade på type II pneumocytene reduseres også surfaktantproduksjonen. Dette vanskeliggjør ventilasjonen, og er utgangspunktet for atelektaser (sammenfall av lungevev). Den eksudative fasen er en kritisk periode, og opptil 50 % av alle dødsfall grunnet ARDS skjer i denne fasen av sykdomsforløpet.

Tre til sju dager etter lungeskaden skjer det en proliferasjon av pneumocytter, endotelceller og fibroblastceller. Man kan se på det som lungens forsøk på selvreparasjon. Dette kalles *den fibroproliferative fasen*. Grunnen til fibroproliferasjon ved ARDS er ennå ikke kjent, men man har funnet økt konsentrasjon av de samme cytokinene som i den akutte/eksudative fasen, for eksempel TNF- $\alpha$ , IL-1, og IL-8. Disse cytokinene skilles ut fra alveolære makrofager, og øker fibroblastenes aktivitet. Fibroblast-aktiveringen resulterer i at det utfelles kollagen I og III både i alveolene og interstitiet. Kollagenet fører til at lungene blir stive, og pasientene responderer dårligere på ventilatorbehandling med PEEP (positivt ende-ekspiratorisk trykk). Dette øker risikoen for langvarig ventilatorbehandling, og at pasienten dør av respirasjonssvikt eller multiorgansvikt [7].



Figur. 2



Figur. 3

Figur. 2: I alveolene og respiratoriske bronkioler sees organiserende fibrøst bindevev med fibroblaster, makrofager og andre inflammatoriske celler (se pil) [9].

Figur. 3: Det fibrøse bindevev har her tilintetgjort all normal lungestruktur [9].

#### 1.4 Glukokortikoiders virkningsmåter

Glukokortikoidene produseres normalt i kroppen i binyrebarken, og er et av kroppens naturlige stresshormoner. De regulerer karbohydratmetabolismen, proteinkatabolismen (nedbrytningen av proteiner), elektrolyttbalansen, og til og med adferdsmønsteret er vist å henge sammen med utskillelsen av glukokortikoider. I tillegg har glukokortikoidene en viktig rolle i reguleringen av betennelsesprosesser, og det er denne effekten man som oftest benytter i behandlingsøyemed [10].

Glukokortikoidene skilles ut i blodet og trenger inn i så og si alle kroppens celler. Her binder de seg til sine spesifikke reseptorer intracellulært. De danner dimer-komplekser og går inn i cellekjernen for å virke som transkripsjonsmodulatorer på DNA. Effektene skyldes enten hemming eller induksjon av spesifikke transkripsjonsfaktorer, og dermed modulering av hvilke gener som blir transkriptert [11].

Eksempler på gener som blir hemmet er interleukiner (bl.a. IL-1 og IL-8), andre cytokiner, samt enzymer (bl.a. Cyklooksygenase (COX)-2). Glukokortikoider induserer dannelsen av Annexin-1 som har en inflammasjonshemmende effekt ved å inhibere fosfolipase A<sub>2</sub>, som er viktig for dannelsen av araknoidal syre, en viktig mediator i inflammasjonsprosessen.

Den samlede effekten av denne transkripsjonsmodulasjonen er redusert aktivitet av nøytrofile granulocytter og makrofager, og minsket fibroblast-aktivitet, og dermed mindre produksjon av bindevev. Glukokortikoidene reduserer også konsentrasjonen av komplementfaktorer i plasma, samt minker produksjonen av IgG.

### **1.5 Behandling av ARDS**

Dagens retningslinjer for behandling av ARDS er først og fremst behandling av grunntilstanden. Dette gjelder særlig behandling av store traumer og infeksjoner. I tillegg til dette er symptomatisk behandling med intubasjon og mekanisk ventilatorbehandling svært viktig. Man opererer ofte med høyt ende-ekspiratorisk trykk, såkalt PEEP, og forlenger inspirasjonsfasen. Denne typen ventilasjon resulterer til at man kan levere samme volum luft med lavere luftveistrykk, noe som har vist seg å være gunstig i behandlingen av ARDS. Likevel er risikoen for at man ved denne type behandling utløser komplikasjoner som pneumoni, barotraumer og multiorgansvikt høy [3].

Teorien om at behandling av tidlig fase ARDS med glukokortikoider kunne ha effekt, og dermed senke mortaliteten, ble undersøkt første gang allerede i 1985 av Weigelt et al. [12]. De publiserte en randomisert kontrollert studie (RCT) med 81 pasienter med ventilatortrengende lungesvikt, som alle var iferd med å utvikle ARDS. Resultatene viste at av glukokortikoidgruppen (39 pasienter) utviklet 25 pasienter (64 %) ARDS, mens 14 av de totalt 42 pasientene (33 %) i placebogruppen utviklet ARDS. De kunne derfor ikke anbefale glukokortikoider i behandlingen av lungesvikt, glukokortikoider hadde ingen beskyttende effekt på utviklingen av ARDS.

Påstanden ble bekreftet i 1987 av Bernard et al. [13]. De så på 99 pasienter med ARDS i tidlig fase etter kriteriene som ble vedtatt i 1994. De klarte heller ikke å finne noen forskjell i dødlighet ved behandling med metylprednisolon, et mye brukt glukokortikoid, sammenlignet med placebo-behandling.

Lee et al. fant i 2005 en signifikant reduksjon av mortalitet ved ARDS etter thorax-kirurgi, men denne studien omfattet kun 20 personer [14]. Agarwal et al. gjorde i 2007 en meta-analyse på glukokortikoidbehandling i tidlig fase ARDS, der det totale antallet pasienter var 300 [15]. Her blir det konkludert med at det ikke er signifikante forskjeller hva angår mortalitet etter behandling med glukokortikoider i tidlig fase ARDS. På Bakgrunn av

forskningsresultatene er det derfor bred internasjonal enighet om at glukokortikoidbehandling i tidlig fase ARDS ikke reduserer dødeligheten.

Ved bruk av bronko-alveløer lavage (BAL) har man hos pasienter med fibroproliferativ fase av ARDS vist at nivåer av enkelte cytokiner er forhøyet og kan gi prognostisk informasjon [7]. Glukokortikoider er også klinisk brukt i flere andre typer fibrotiske sykdommer som rammer lungene. Dette, samt glukokortikoidenes evne til å redusere cytokinproduksjonen fra alveolære makrofager, skulle tilsi at man teoretisk sett skal kunne finne en gunstig effekt ved bruk av disse legemidlene i behandlingen av senfase ARDS.

## **1.6 Avgrensning av oppgaven**

I denne prosjektoppgaven ønsker jeg å se på om bruken av glukokortikoider har effekt i behandling av senfase/fibroproliferativ fase av ARDS. Som effektvariabel, er det naturlig å se på forskjeller i dødelighet ved bruk av glukokortikoider vs placebo.

Som omtalt under ”1.5 Klinikk” ble det tidlig slått fast at steroidbruk ved tidlig fase ARDS ikke hadde noen gunstig effekt. Jeg valgte derfor å konsentrere meg om senfase ARDS, da det her kan virke som om det var mer sprikende funn ved studiene som er publisert.

Det er internasjonalt anerkjent at senfase ARDS først starter  $> 3$  dager etter symptomdebut. Derfor har også jeg valgt å avgrense oppgaven til å omfatte ARDS  $>3$  dager etter symptomerdebut.

Jeg har også valgt å avgrense oppgaven i forhold til alder, ved kun å inkludere voksne forsøkspersoner. Dette er fordi forkortelsen ARDS kan stå for to betegnelser, ”acute” respiratory distress syndrome, men også ”adult” respiratory distress syndrome. ”Respiratory distress syndrome” er et uttrykk som ofte brukes i pediatrien. Dette er en tilstand hos premature nyfødte som får respirasjonsvansker grunnet manglende utvikling av type 2 pneumocytter, med påfølgende begrenset produksjon av det overflatespenningsreducerende apolipoproteinet surfaktant. Denne tilstanden har derfor en helt annen patologisk årsak, og vil derfor ikke kunne falle innunder denne oppgavens begrensinger. Studier av barn er derfor utelatt fra oppgaven.

## **2. Metoder**

Prosjektoppgaven er basert på gjennomgang av relevant internasjonal medisinsk litteratur.

Artiklene som er inkludert er både originalartikler, meta-analyser og oversiktsartikler.

Artikkelsøkene ble gjort i den internasjonale søkemotoren PubMed. Det ble først foretatt et MeSH-søk for å finne de søkeordene som best passet til oppgavens begrensninger. De MeSH-søkeordene som best omfattet oppgaven, viste seg å være "Glucocorticoids" og "ARDS". På denne måten fikk jeg med meg de glukokortikoid-preparatene jeg ønsket å ha med, samt forskjellige måter å beskrive acute/adult respiratory distress syndrome. "Glucocorticoids AND late ARDS" ble derfor de endelige søkeordene. Bruk av "fibroproliferative" istedenfor "late" gav ikke flere resultater.

For å finne relevante meta-analyser ble ordene "ARDS AND steroids" søkt opp i databasen "The Cochrane Library".

Det ble også brukt materiale hentet fra nettstedet [www.AARDSnet.org](http://www.AARDSnet.org), som er et amerikansk nettsted med bidragsytere fra flere medisinske sentre i USA med spesialkompetanse innen området.

## **3. Resultater**

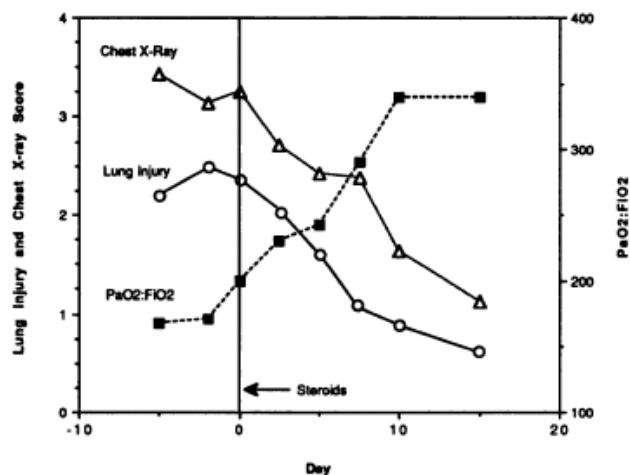
Antallet publikasjoner som omhandler glukokortikoidbruk ved fibroproliferativ ARDS er relativt begrenset. Det meste av de kliniske studiene som er gjort rundt behandlingen av ARDS har handlet om å finne den beste livsstøttende behandlingen, f.eks forskjellige typer ventilatorstøtte. Likevel gav søket til sammen 17 treff. Etter gjennomlesning viste det seg at det kun var 5 av treffene som holdt seg innen mine begrensninger. De øvrige gjaldt enten pediatrik forskning, beskrivelser av enkelt-kasus, biokjemiske studier eller behandling av ARDS generelt, der bruk av glukokortikoider ble debattert. Et treff omhandlet ARDS i forbindelse med SARS-infeksjon, mens et siste treff omhandlet et dyreeksperiment. Jeg anså derfor ikke at disse publikasjonene lå innenfor rammene av min oppgave, og forkastet treffene. Ett av de seks treffene er en meta-analyse av tre ulike studier. Jeg valgte derfor å inkludere disse tre i oppgaven.

I Cochrane Library gav søket 9 treff, men kun ett av disse passet inn i min oppgavebeskrivelse.

På nettstedet [www.ARDSnet.org](http://www.ARDSnet.org) valgte jeg ut en nylig avsluttet RCT som omhandlet nettopp bruken av glukokortikoider ved senfase ARDS [23]. Denne studien kom også opp som treff i PubMed-databasen, men siden ARDSnet også publiserte studieprotokollen, valgte jeg å ta med denne herfra.

### 3.1 Positiv effekt på dødelighet

Flere små, retrospektive studier har tidligere vist en redusert dødelighet ved bruk av glukokortikoider i behandlingen av senfase ARDS. Meduri et al. publiserte i 1991 en retrospektiv studie med 9 pasienter som alle var diagnostisert med senfase ARDS (>3 dager siden symptomdebut, og fylte diagnosekriteriene som ikke ble endelig vedtatt før i 1994 [5]) og var under behandling med mekanisk ventilasjon [16]. Åtte av disse ble gitt en initial bolus med 2mg/kg Metylprednisolon i.v., for så å gi vedlikeholdsdose med 2-3 mg/kg/24 timer. Av disse 8 pasientene overlevde 6, altså 75 %. De oppnådde også en markert forbedring i Lung Injury Score (LIS, et mål for lungfunksjon), samt en forbedring i  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , se figur 5.



Figur. 5  
Pasientene i steroidgruppen viste tydelige forbedringer både på Rtg-Thorax, LIS og i  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratio [14].

Ved post-mortem undersøkelser av en av de som ikke overlevde fant man også markert mindre interstitiell og alveolær fibrose, samt tegn til gjenoppbygning, sammenlignet med andre pasienter som ikke hadde fått behandling med glukokortikoider. Disse funnene gjorde at Meduri et al. konkluderte at høy-dose glukokortikoider hadde en gunstig effekt på mortalitet hvis anvendt i fibroproliferativ fase. Men de poengterte samtidig at en prospektiv, dobbel-

blindet, randomisert, placebo-kontrollert studie måtte gjøres for at endelige konklusjoner kunne trekkes.

For å utdype sine funn, publiserte Meduri et al. en studie i 1995 som så på sammenhengen mellom lungefunksjonen og inflammatoriske markører [17]. Ni pasienter med ARDS var med i studien, og alle ble behandlet med glukokortikoider, oppstart  $15 \pm 9$  dager etter symptomdebut. Det ble tatt blodprøver og bilateral BAL for å se på nivåene av inflammatoriske cytokiner. Etter å ha fått glukokortikoider fant Meduri et al. en signifikant reduksjon av TNF- $\alpha$  og IL-6 i plasma og i materialet fra BAL. Denne reduksjonen kom samtidig med reduksjon i LIS, og de konkluderte med at dette var en biokjemiske indikasjon på at glukokortikoidene dempet inflammasjonen, og dermed økte overlevelseshraten.

Biffl et al. presenterte i 1995 lignende funn i Am J Surgery [18]. De hadde behandlet 6 pasienter med Metylprednisolon i tilsvarende doser som Meduri et al hadde gjort 4 år tidligere. De ventet med å gi steroider til 16 dager etter at mekanisk ventilasjonsbehandling var startet. Etter en uke med steroidbehandling hadde pasientene en signifikant økning i PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio (fra 84 til 172), sammen med signifikante fall i LIS. Fem av seks pasienter overlevde. Men også disse forfatterne mente at en RCT måtte gjøres for å kunne fastslå at glukokortikoider hadde en gunstig effekt på overlevelse.

For å etterprøve sine funn fra 1991 og 1995, publiserte Meduri et al i 1998 en prospektiv RCT der formålet var å se om behandling med glukokortikoider reduserte dødeligheten ved senfase ARDS [19]. Tjuefire pasienter var med i forsøket, hvorav 16 fikk metylprednisolon etter 7 dagers mekanisk ventilasjonsbehandling, mens de resterende 8 ble gitt placebo-behandling. De to gruppene hadde ved forsøksstart lik LIS, lik PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>-ratio og lik Multiple Organ Dysfunction Syndrome Score (MODS), og var derfor godt sammenlignbare. Når det gjelder mortalitet var det i glukokortikoidgruppen kun to dødsfall, men disse ble ansett ikke å skyldes ARDS (0 %), mens det i placebogruppen var hele 5 pasienter som døde (62 %). Alle disse dødsfallene var i følge forfatterne direkte forårsaket av ARDS. Glukokortikoidgruppen hadde også signifikante forbedringer i LIS, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>-ratio og MODS score sammenlignet med de pasientene som ble gitt placebo-behandling. Meduri et al. konkluderte derfor enda engang at bruk av glukokortikoider ved fibroproliferativ ARDS reduserer dødelighet, og bedrer LIS og MODS score. Denne studien ble i ettertid bli kritisert av Steinberg et al. [20] (dette omtales senere).

Også i den senere tid har det kommet resultater som kan tyde på at glukokortikoider kan ha en positiv effekt på dødligheten ved senfase ARDS. I 2006 publiserte Koontz et al en artikkel i Am Surgery der de hadde gitt 9 traumepasienter såkalt høy-dose glukokortikoid rescue-terapi [21]. Disse traumepasientene ble gitt en bolus dose på 200 mg metylprednisolon, og deretter 3mg/kg/døgn fordelt på 4 doseringer. Glukokortikoidbehandlingen ble startet fra dag 10-12 etter at ARDS-diagnosen var stilt. Av disse overlevde 78 % (N=7), men de hadde ingen kontrollgruppe i denne studien. De konkluderte derfor med at glukokortikoider kan ha en rolle i behandling av senfase ARDS, men at et større pasientmateriale er nødvendig for å kunne gi et endelig svar.

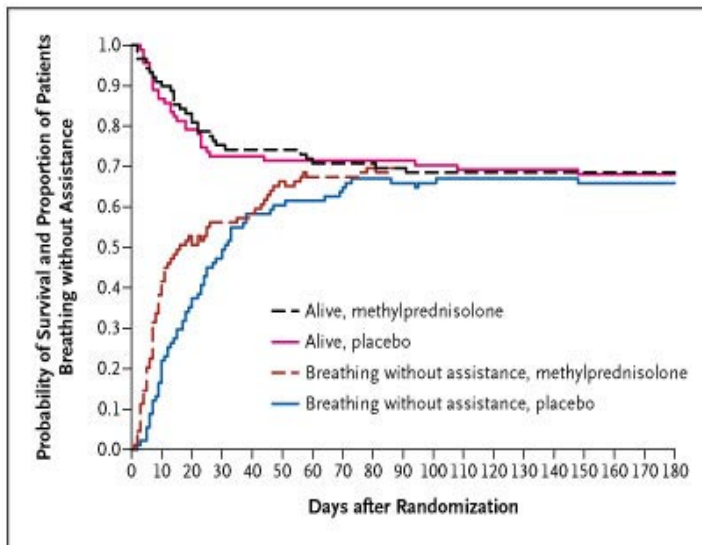
Adhikari et al. publiserte i The Cochrane Library i 2004 en meta-analyse som så på flere typer farmakologisk behandling i begge stadier av ARDS [22]. De gikk gjennom litteratur som var publisert i MEDLINE, EMBASE, CINAHL og HEALHSTAR. For glukokortikoider ved senfase ARDS fant de en svak reduksjon av mortalitet. De konkluderte likevel med at effekten av farmakologisk behandling ved ARDS er begrenset, mortalitetsreduksjonen til tross.

### **3.2 Ingen effekt på dødelighet**

Som nevnt tidligere, mente Steinberg et al. i 2000 at Meduri og medarbeideres RCT fra 1998 hadde flere mangler og derfor ikke var tilfredsstillende [20]. Kritikken gikk blant annet ut på at antallet i kontrollgruppen kun var halvparten av forsøksgruppen, og at de derfor var lite sammenlignbare. Videre mente de at antallet pasienter som var tatt med i forsøket (N=24) var for lite. Det var også tidligere, flere ganger blitt etterlyst en stor RCT. På bakgrunn av kritikken publiserte Steinberg et al. derfor i 2006 i The New England Journal of Medicine resultater fra en stor RCT med pasienter fra til sammen 24 sykehus i USA [23].

Etthundreogåtti (N=180) pasienter deltok i undersøkelsen, der det primære målet var å se på mortalitet etter 60 dagers og 180 dagers behandling. Metodene for undersøkelsene var tilsvarende foregående undersøkelser. Pasientene i glukokortikoidgruppen ble gitt Metylprednisolon 2 mg/kg kroppsvekt som initialdose og videre 0,5 mg/kg kroppsvekt hver 6. time som vedlikeholdsdose. Dette var pasienter som allerede hadde blitt behandlet med mekanisk ventilasjon i minimum 7 dager etter at ARDS-diagnosen forelå. I metylprednisolongruppen var det en mortalitet på 29,2 % etter 60 dager. For placebogruppen var det tilsvarende mortaliteten 28,6 %, altså ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Heller ikke etter 180 dager var det noen signifikant forskjell, se figur 6.





Figur. 6  
Steinberg et al. fant ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom metylprednisolongruppen og placebogrupper, verken etter 60 eller 180 dagers behandling. Det var likevel en forskjell i antall ventilatorfrie dager [23].

Derimot fant de en økt mortalitetsrate for de pasientene som fikk oppstart med metylprednisolon 14 dager etter diagnosen. Pasientene i metylprednisolongruppen hadde likevel flere ventilatorfrie og sjokkfrie døgn de første 28 dagene (se figur. 6). Dette skyldtes bedre oksygenering og bedre blodtrykk, som resulterte i mindre bruk av vasopressorer. Disse funnene til tross, Steinberg og medarbeidere konkluderte med at bruk av glukokortikoider i behandlingen av senfase ikke kunne anbefales.

I 2007 publiserte Agarwal et al. en meta-analyse i tidsskriftet *Respirology*, der de tok for seg tre studier som omfattet bruk av glukokortikoider ved senfase ARDS [15]. Studiene ble funnet ved søk i søkebasen MEDLINE og inkluderte to av de studiene jeg tidligere har omtalt (Meduri et al. og Steinberg et al.). I tillegg tok de med en retrospektiv studie av 31 ARDS pasienter publisert av Keel et al. i 1998 [24]. Det totale antallet pasienter fra disse studiene var 235. De fant at mortalitetsreduksjonen ved glukokortikoidbehandling hadde en odds ratio på 0.58 (95 % konfidensinterval på 0.22-1.58) og NNT (number needed to treat) var 15. Deres konklusjon ble at det fortsatt ikke finnes bevis for at bruk av glukokortikoider har en gunstig effekt [15].

#### 4. Diskusjon og konklusjon

Det kan stilles spørsmål ved om definisjonen av ARDS trenger en oppdatering. ARDS-kriteriene er ikke blitt oppdatert siden 1994 [5]. Den samme konsensuskonferansen møttes igjen i 1998, men selve definisjonen ble da ikke evaluert, og det er fortsatt 1994-definisjonen som er gjeldene i medisinske miljøer i dag [25]. Det kan tenkes at kriteriene bør tilpasses dagens medisinske virkelighet. Et eksempel er bruken av High-Resolution computertomografi (HR-CT), som nå brukes i større grad enn i 1994, og er mer nøyaktig og detaljrikt i forhold til røntgen thorax. Likevel er det fortsatt bilaterale lungeinfiltrater påvist ved røntgen thorax som står som et diagnostisk kriterium.

Som vist i denne oppgaven har resultatene fra de forskjellige studiene som er publisert vært sprikende. Meduri et al. har gjentatte ganger forsøkt, både med biokjemiske forsøk og med en RCT å overbevise den medisinske verden om at glukokortikoider reduserer mortaliteten ved senfase ARDS. Studiene til Biffi og Koontz støtter opp under dette. Derimot har Steinberg et al.s store (N=180), prospektive, dobbelt-blindede RCT og meta-analysen til Agarwal et al konkludert med det motsatte. De undersøkelsene som taler for at glukokortikoidbehandling reduserer mortaliteten, har enten vært retrospektive, og dermed ikke randomiserte eller kontrollerte, eller har hatt for få pasienter med i undersøkelsen til at noen endelig konklusjon kan trekkes. Etter min mening er dette grunnlag nok for å kunne konkludere med at glukokortikoider ikke har noen effekt når man undersøker om det reduserer dødligheten.

Undersøkelsene til Steinberg et al. har også vist en økt mortalitet hvis behandlingen først kommer i gang 14 dager etter diagnosetidspunktet.

Behandlingen med glukokortikoider har i tillegg flere alvorlige bivirkninger ved seg. Det ble i undersøkelsen av Steinberg et al. rapportert 9 tilfeller av alvorlig nevromyopati, der alle var i metylprednisolongruppen. Også i Meduri et al.s undersøkelse måtte de trekke en av pasientene ut av metylprednisolongruppen grunnet alvorlig Candida-infeksjon, til tross for at man ikke fant at den generelle insidensen for infeksjoner var økt i forhold til placebogruppen. I studien til Koontz et al. fikk 8 pasienter pneumoni, 5 av pasientene fikk urinveisinfeksjoner, og 3 pasienter fikk bakteremi, hvorav én av disse hadde dødlig utgang. Forfatterne trakk ingen konklusjon om hvorvidt disse infeksjonene skyldes tilfeldigheter eller var en følge av deres traume, eller om de var en konsekvens av glukokortikoidenes immunosuppressive effekt.

En interessant observasjon er at samtlige av de omtalte undersøkelsene, uavhengig av effekten på mortaliteten, viser at de pasientene som får metylprednisolon viser klinisk bedring. De har flere ventilatorfrie døgn, signifikante forbedringer i  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratio, LIS og MODS score. Det ble også vist forbedringer i nivåer av  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6 og IL-8 i plasma og ved BAL. Alle disse cytokinene har prognostisk verdi, og viser en redusert inflammatorisk prosess i forhold til placebogruppen. Alle undersøkelsene har fokus på effekt målt ved overlevelse, og hatt bedring av  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratio, LIS- og MODS-score og antall ventilatorfrie dager som sekundærmål.

Foreløpig er det ingen som har gjort en oppfølgingsstudie på de pasientene som har overlevd ARDS. Det hadde derfor vært interessant å gjøre lungefysiologiske undersøkelser på disse pasientene. Man kunne utført spirometri, HR-CT, gassdiffusjonsundersøkelser, og Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) på de overlevende i metylprednisolongruppen og kontrollert disse mot overlevende fra placebogruppen for å se på graden av lungefibrose og kronisk respirasjonssvikt. På denne måten ville man kunne avgjøre om glukokortikoidbehandling har en gunstig effekt på senskader som kan oppstå i lungene etter gjennomgått ARDS. Dette er et aspekt ved bruken av glukokortikoider som ennå ikke er undersøkt, men som vil ha relevans når man skal ta endelig stilling til om det finnes gunstige effekter ved bruk av glukokortikoider ved senfase ARDS eller ikke.

## 5. Referanser

1. Ashbaugh DE, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute Respiratory Distress in Adults. Lancet 1967, 2:319
2. Bernard GR. Acute Respiratory Distress Syndrome, A Historical Perspective. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005, 172: 798-806.
3. Petter Giæver: Lungeødem og ARDS. In: Petter Giæver (eds): Lungesykdommer. ISBN 82-518-4006-6, Universitetsforlaget, Oslo 2004, pp 255-258
4. Luhr OR, Antonsen K, Karlson M, et al: Incidence and Mortality after Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. Am J Resp Crit Care Med 1999, 159: 1849-1861.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med 1994, 149: 818-824
6. Bildet er hentet fra [www.ardsfoundation.com](http://www.ardsfoundation.com)
7. Maitra A and Kumar V: The Lung and the Upper Respiratory Tract. In: Kumar V, Cotran RS and Robbins SL (eds): Robbins Basic Pathology 7<sup>th</sup> edition. ISBN 0-7216-9274-5, Saunders, Philadelphia 2003, pp 466-468.
8. Bilder hentet fra websider til Cesil forlag.  
[www.cesil.com/leaderforchemist/articoli/2005/numero6\\_05/rossi\\_ing/foto/01.jpg](http://www.cesil.com/leaderforchemist/articoli/2005/numero6_05/rossi_ing/foto/01.jpg)
9. Bilder hentet fra websider til Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA. <http://mediswww.cwru.edu/ecsample/yeartwo/pulmonary/interstitial.html>
10. <http://en.wikipedia.org/wiki/Corticosteroid>

11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Moore PK: Section 3 Drugs affecting major organ systems, Chapter 27 The pituitary gland and adrenal cortex. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Moore PK (eds): Pharmacology 5<sup>th</sup> edition. ISBN 0-443-072027, Elsevier Science Limited, Philadelphia 2003, pp 413-417.
12. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR et al. Early Steroid Therapy for Respiratory Failure. Arch. Surg. 1985, 120(5): 536-540
13. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. High-dose Corticosteroids in Patients with the Adult Respiratory Distress Syndrome. New England Journal of Medicine 1987, 317(25): 1565-1570.
14. Lee HS, Lee JM, Kim MS et al. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. The Annals of Thoracic Surgery 2005, 79(2): 405-410
15. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN et al. Do Glucocorticoids decrease mortality in acute distress syndrome? A meta-analysis. Respiriology 2007, 12: 585-590.
16. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ et al. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. Chest 1991, 100: 943-952.
17. Meduri GU, Headley S, Tolley E et al. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. Chest 1995, 108(5):1315-1325.
18. Biffl WL, Moore FA, Moore EE et al. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? Am J Surg 1995, 170: 591-596.
19. Meduri GA, Headly AS, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 1998, 280: 159-165.

20. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Late Steroid Rescue Study-protocol: The Efficacy of Corticosteroids as Rescue Therapy for the Late Phase of Acute Respiratory Distress Syndrome. [www.AARDSnet.org](http://www.AARDSnet.org), juni 2000.
21. Koontz CS, Higdon KK, Ploger TL et al. Glucocorticoid rescue for late-phase acute respiratory distress syndrome in trauma/surgical critical care patients. *Am. Surg.* 2006, 72(7): 644-648.
22. Adhikari N, Burns KEA, Meade Mo et al. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, issue 4
23. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 2006, 354: 1671-1684.
24. Keel JBP, Hauser M, Stocker R et al. Established Acute Respiratory Distress Syndrome: Benefit of Corticosteroid Rescue Therapy. *Respiration* 1998, 65: 258-264.
25. Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respiratory and Critical Care Medicine* 1998, 157: 1332-1347.